G.S.

# Über die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch.

## INAUGURAL-DISSERTATION

der medizinischen Fakultät

der

## KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

**PAUL SPIRO.**

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

STRASSBURG i. E.
Strassburger Druckerei und Verlagsanstalt, vorm. R. Schultz & Co.
1917.

Meinem Vater und Lehrer

KARL SPIRO

zum fünfzigsten Geburtstag in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Referent: Dr. VEIL.
Correferent: Prof. Dr. MEYER.

# Über die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch.

## I.

Schon lange, ehe von einer pharmakologischen Wissenschaft die Rede sein konnte, war in Kreisen der Ärzte und Laien die Tatsache bekannt, daß Kaffee und Tee als harntreibende Mittel anzusehen seien, d. h. daß sie fähig seien, verstärkten Harndrang und verstärkte Harntätigkeit hervorzurufen. Mit der Entwicklung der pharmakologischen Wissenschaft begann dann auch die wissenschaftliche Erforschung derartiger Wirkungen, als deren Substrate das Koffein und das Theobromin, späterhin auch das Theophyllin festgestellt wurden, die sämtlich als Derivate eines gleichen Komplexes analysiert wurden, dem E. Fischer den Namen „Purin" gab.

Die Tatsache, daß die Erforschung der Purinkörper-Diurese in einer Zeit einsetzte, um 1850 herum, in der gerade auch die diuretische Wirkung des Digitalins entdeckt und bearbeitet worden war, legte — zumal die Purinkörper auch eine Steigerung des Blutdrucks hervorrufen können — den Gedanken nahe, daß die Purinkörper-Diurese auf einer Blutdrucksteigerung basiere. Erst Kußmaul und Bronner wiesen darauf hin, daß zwischen der durch Digitalin verursachten Blutdrucksteigerung, die auf einer Regulation der Herztätigkeit basiere, und der durch Koffein erzeugten Blutdrucksteigerung, die auf einer Erhöhung des Gefäßtonus beruhe, ein grundsätzlicher Unterschied bestehe.

Der Erste aber, der die Blutdruckwirkung der Purinkörper von der Diuresewirkung zu trennen verstand und der im Experiment nachwies, daß die Kreislauf-Alterationen, die sich im Anschluß an Darreichung von Koffein einstellen, aus der Erklärung der Genese der Purinkörper-Diurese durchaus auszuschalten seien, war W. v. Schröder. v. Schröder wies

zunächst nach, daß die Steigerung des Blutdrucks, die das Koffein durch Reizung des Vasoconstrictorenzentrums erzeuge, die Auslösung der Koffeindiurese durchaus störe, sogar völlig hemmen könne, und daß, im Gegensatz dazu, eine Verminderung des Blutdrucks — sei es, daß sie durch Verabreichung von Chloral, sei es, daß sie durch Zerreißung der zu den Nierengefäßen führenden Nerven bedingt sei —, die Diurese in hohem Maße und in regelmäßiger Wiederholung fördere.

v. Schröder zog daraus den Schluß, daß die Annahme einer durch Vermehrung des Blutdrucks bedingten Steigerung der Wasserfiltration für die Erklärung der Koffein-Diurese nicht zulässig sei. v. Schröder wies weiterhin nach, daß in der Koffeindiurese nicht nur das Wasser, sondern auch die Trockensubstanzen, im besonderen die Stickstoffbestandteile des Harns in gesteigertem Maße ausgeschieden werden. Daraus folgerte er zunächst, daß die Annahme einer Filtrations-Steigerung als Erklärung der Koffeindiurese zu verwerfen sei, und fernerhin daß es sich bei der nach Koffeindarreichung eintretenden Steigerung der Harnausscheidung um eine Steigerung einer echten, spezifisch renalen Sekretion handeln müsse. Diese Gedankengänge v. Schröders, nach denen eine Reizung secernierenden Nierenepithels für die Koffeindiurese verantwortlich zu machen war, erfuhren eine gewisse Stütze in Versuchen seines Schülers Rost, der fand, daß die Ausscheidung des Koffeins im Harn der Stärke der Koffeindiurese durchaus parallel gehe.

Nachdem v. Schröder dergestalt den Gedanken nahegelegt hatte, daß es sich bei der Erzeugung der Purinkörper-Diurese um eine „Nierenwirkung" der Purinkörper handle, erschien eine große Anzahl von Arbeiten, deren Autoren sämtlich versuchten, die Purinkörper-Diurese im Einklang mit der jeweils als Voraussetzung dienenden Theorie der Harnsekretion zu erklären, bezw. aus der Erklärung der Purindiurese eine Basis einer Theorie der Nierenfunktion zu gewinnen.

Sie gruppierten sich eben deshalb um einige Prinzipien und um einige Namen: v. Schröder, Gottlieb und Magnus, K. Spiro und Hellin, die von Heidenhains Sekretions-Theorie ausgingen, v. Sobieranski, der eine Rückresorption annahm, Loewi, der sich zu einer Theorie der Filtration bekannte.

Gottlieb und Magnus gingen, wie v. Schröder, von Heidenhains Theorie der Harnsekretion aus. Sie brachten aber insofern, von Anbeginn an, gegenüber v. Schröder einen neuen Gedanken in ihre Versuche, als sie, ganz im Sinne Heidenhains, betonten, daß „der Zustand der sezernierenden Elemente durch die Gegenwart harnfähiger Stoffe beeinflußt werde und der Zustrom der letzteren zur Niere durch die Geschwindigkeit der Durchblutung eine Änderung erfahre", wenn sie auch andererseits betonten, „daß der aktive Sekretionsvorgang in den sezernierenden Elementen auch einer direkten Beeinflussung durch diuretische Substanzen zugänglich sein könne, sodaß nach der Heidenhain schen Theorie keinerlei Zirkulationsänderung mit der Diurese einherzugehen brauche".

Sie fanden dabei, daß die Nieren während der Wirkung diuretischer Substanzen in der Regel reichlicher durchblutet würde". Andererseits konnten sie aber auch feststellen, daß in zahlreichen Versuchen ein derartiger Parallelismus nicht aufzudecken war, d. h. daß auch bei starker Diurese — ob sie nun durch Salze resp. Harnstoff oder durch Koffein erzeugt war — eine Vermehrung der Harnausscheidung eintrat, ohne daß eine Vermehrung des Nierenvolums stattfand.

Gottlieb und Magnus folgerten daraus, daß in der Erzeugung und im Ablauf der Diurese eine weitgehende Unabhängigkeit bezüglich der Durchblutung der Nieren bestehe, und kamen schließlich, auch im Vergleich mit v. Schröders Versuchen, zu der Annahme, daß „gute Durchblutung eine Vorbedingung für reichliche Diurese sei, und daß die Steigerung der Nierenzirkulation darnach als eine Begleiterscheinung der stärkeren Nierentätigkeit aufgefaßt werden müsse, welche in dem Sinne unterstützend wirke, als sie der Niere immer neue harnfähige Stoffe als Material zur Harnbereitung zuführe"; sie hielten aber im wesentlichen doch an der Auffassung v. Schröders fest, daß das Koffein seinen Angriffspunkt an dem absondernden Apparat der Niere selbst habe.

D. Hellin und K. Spiro machten es sich nun zur Aufgabe, den Angriffspunkt, den das Koffein innerhalb der Nieren finde, zu bestimmen, indem sie Tiere zunächst mit verschiedenen, an verschiedenen Teilen des Nierenparenchyms angreifenden Mitteln vergifteten, alsdann denselben Tieren Koffein resp. Phlo-

rizin injizierten. Sie verwandten dazu zwecks Erweiterung der Nierengefäße Arsenik, zwecks Schädigung des tubulären Apparats vor allem Aloin, zwecks Erzeugung einer Glomerulonephritis Cantaridin.

Aus ihren Versuchen ergab sich, daß „größere Dosen Arsenik einerseits eine bestehende Diurese zu unterdrücken imstande sind, andererseits den Eintritt der Wirkung mehr oder weniger zu hemmen vermögen; daß auch die nach Phlorizin sonst beobachtete Harnflut bei Arsenikvergiftung auffallend gering war, daß hingegen die Phlorizin-Glykosurie ungehemmt weitergehe". Anatomisch waren ihre Befunde durch eine hochgradige Erweiterung der Kapillaren des Glomerulus und demzufolge durch eine starke Verengerung des Raumes zwischen Glomerulus und Bowman'scher Kapsel charakterisiert.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis der Arsenikwirkung auf die Nierentätigkeit, erwies sich nach Aloindarreichung die Koffein- und Phlorizindiurese als nicht im mindesten gehemmt, obgleich sich bei derartigen Versuchen eine hochgradige Zerstörung der Epithelien der Harnkanälchen nachweisen ließ.

Auch bei Vergiftungen mit Chromsäure beobachteten D. Hellin und K. Spiro, daß „einerseits einer starken Veränderung der Kanälchenepithelien nicht eine ebenso starke Beeinflussung der Koffeindiurese entspreche, andererseits aber die Harnflut mit der Weite des zwischen Bowman'scher Kapsel und Glomerulusschlingen liegenden Raumes Hand in Hand gehe". Bei Vergiftungen schließlich, die mit Cantaridin, dem „Nierengifte par excellence" vorgenommen wurden, fanden sie eine völlige Zerstörung des Raumes zwischen Glomerulusschlingen und Bowman'scher Kapsel, und einen völligen Stillstand der Koffeindiurese, sowie der durch Phlorizin bewirkten Diurese und Glykosurie.

Auf Grund derartiger Versuche zogen D. Hellin und K. Spiro, allerdings mit großer Zurückhaltung, einerseits den negativen Schluß, daß die Anschauung, die v. Schröder über das Zustandekommen der Koffeindiurese geäußert habe, stark erschüttert sei und daß die Annahme einer gesteigerten Sekretion im Sinne Heidenhains an Wahrscheinlichkeit eingebüßt habe — andererseits die positive Folgerung, „daß der

Weite des zwischen Glomerurusschlingen und Bowman'scher Kapsel liegenden Raumes ceterus paribus der Grad der Wasserausscheidung entspreche, vielleicht auch durch dieselbe bedingt sei".

Es war zu erwarten, daß derartige Anschauungen vom Wesen der Purinkörperdiurese den Widerspruch aller derer auslösen würden, die nicht in einer echten Sekretion, sondern in einer Filtration mit Rückresorption, bezw. in einer reinen Filtration die Grundlage der Harnausscheidung sahen.

Der erste, der vom Standpunkt der „Resorptionstheorie" aus zur Frage der Koffeindiurese Stellung nahm, war v. Sobieranski. v. Sobieranski ging dabei, wie dereinst Heidenhain, von dem Problem der vitalen Färbbarkeit des Nierenparenchyms aus, gelangte aber zu ganz anderen Resultaten als Heidenhain, der auf derartigen Färbungsversuchen seine Sekretionstheorie aufgebaut hatte.

v. Sobieranski wies nämlich, im Gegensatz zu Heidenhain nach, daß auch der Glomerulus fähig sei, sich zu färben, wenn erstens: die Konzentration der Farbstofflösung gesteigert, zweitens: die Dauer des Kontakts zwischen Farbstofflösung und Glomerulus verlängert, drittens: das Farbstoffquantum vermehrt ist. Er zeigte ferner, daß nie der basale, sondern stets der dem Lumen zugewandte Teil der Tubuliepithelien sich färbte. Und er zog daraus den Schluß, daß „die Epithelien der Tubuli contorti nicht die Ausscheidungsgebilde für den Farbstoff seien".

v. Sobieranski ging ferner von der Überlegung aus, daß man, wenn die Annahme v. Schröders, derzufolge die Koffeindiurese auf einer Reizung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen beruhe, richtig sei, „im Sinne Heidenhains bei Koffeindiurese eher eine stärkere Färbung erwarten müsse". Er zeigte aber, daß bei Koffeindiurese keine Färbung oder nur sehr schwache Färbung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen eintrete, hingegen im Lumen der gewundenen Kanälchen blaue kristallinische Farbstoffausscheidungen anzutreffen seien und stets ein blauer Harn abfließe.

Daraus schloß er, daß die Glomeruli den Farbstoff absondern und daß die Färbung der Epithelien der Tubuli contorti eine sekundäre Erscheinung ist, welche mit der Resorption des sezernierten Farbstoffs in Verbindung stehe.

Daraus schloß er ferner, daß „das Koffein vor allen Dingen die resorbierende Fähigkeit der gewundenen Harnkanälchen paralysiert und auf solche Weise die Diurese verursacht". v. Sobieranski fand übrigens, daß bei nicht chloralisierten Hunden — bei denen entsprechend den Versuchen v. Schröders, die Auslösung der Koffeindiurese nicht gelingt — auf Koffeindarreichung zwar keine Diurese eintrat, wohl aber auch die Färbung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen vermißt wurde.

v. Sobieranski unternahm ferner Diureseversuche, bei denen er nicht Koffein, sondern Harnstoff als Diuretikum verwandte. Dabei fand er, daß, wenn der Farbstoff im Augenblick größter Diurese injiziert wurde, keine Färbung der Harnkanälchenepithelien eintrat; daß hingegen wohl eine Farbstoffresorption angetroffen wurde, wenn der Indigo im Abklingen der Diurese eingegeben wurde. Zu ähnlichen Resultaten gelangte v. Sobieranski auch bei Diurese-Versuchen, bei denen Salze als Diuretica verwandt wurden.

Auf Grund solcher Versuche kam v. Sobieranski zu folgenden Schlußbemerkungen über die Diuretica; darnach „können die eigentlichen Diuretica in drei Gruppen eingeteilt werden: zur ersten Gruppe rechnet er die Salze, welche hauptsächlich die osmotischen und Filtrationsvorgänge im Glomerulus begünstigen und wahrscheinlich nebenbei bei stärkerer Konzentration auch die resorbierende Eigenschaft der Epithelien der tubuli contorti verringern. Als Prototyp der zweiten Gruppe kann das Koffein und verwandte Substanzen z. B. das Theobromin, dienen: diese paralysieren das Resorptionsvermögen der tubuli contorti und verursachen auf diese Weise eine Diurese. Die dritte Gruppe steht in der Mitte zwischen diesen beiden; ihr Repräsentant ist der Harnstoff".

Zu der gleichen Erklärung, wie v. Sobieranski — nämlich zu der Annahme, daß eine Störung der Rückresorption für die Koffeindiurese verantwortlich zu machen sei — gelangte auf Grund ganz anderer Versuche, Grünwald.

Grünwald gelang es, in wiederholten Versuchen, an chlorarm gehaltenen Tieren, die infolge chlorfreier Nahrung einen fast gänzlich chlorfreien Harn ausschieden, durch Darreichung von Koffein und Diuretin eine Ausfuhr stärkster Kochsalzmengen

zu erzeugen. Er folgerte daraus, daß das Koffein entweder, in den Nieren angreifend, daselbst die Ausschwemmung von Chlor bewirke, oder daß es die „Gewebe" angreife, aus den Geweben Chlor ausschleudere, dadurch die Kochsalzkonzentration des Blutes, und auf solchem indirekten Weg auch die Kochsalzkonzentration des Urins erhöhe. Da er aber im weiteren fand, daß eine Koffeindarreichung bei nephrektomierten Tieren nicht etwa eine Steigerung, sondern eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes erzeuge, glaubte er das Letztere ausschließen, und die erstere Erklärung „einer Alteration der Nierenfunktion" annehmen zu können.

Grünwald beschäftigte sich nun fernerhin mit der Art, bezw. der Lokalisierung einer derartigen „Alteration der Nierenfunktion", und er konnte, ganz in Kongruenz mit den von D. Hellin und K. Spiro vorgenommenen Versuchen, konstatieren, daß pharmakologisch bedingte Zerstörung der Nieren die Chlorausfuhr nicht hemme. So glaubte er, den Glomerulus als Ausscheidungsstätte des Kochsalz definieren zu können.

Danach unternahm Grünwald noch eine letzte Versuchsreihe, indem er den Chloridgehalt der Nierenrinde und den Chloridgehalt des Nierenmarks einerseits bei Normaltieren, andererseits bei chlorarmen Tieren bestimmte, und er fand, daß bei chlorarmen Tieren der Chloridgehalt der Nierenrinde, im Vergleich zu dem Chloridgehalt, der sich in der Nierenrinde von Normaltieren gefunden hatte, konstant bleibe, der Chloridgehalt des Nierenmarks aber, gegenüber Normaltieren, stark sinke. Er folgerte daraus, daß in der Nierenrinde das Kochsalz mit konstanter Regelmäßigkeit ausgeschieden werde, in dem Nierenmark aber, je nach dem Bedürfnis des Organismus in geringerem oder höherem Maße zurückresorbiert werde. Er nahm alsdann als Erklärung der Koffeindiurese, neben einer auf Erweiterung der Glomeruluskapillaren beruhenden Vermehrung der Kochsalzzufuhr, eine Störung der Rückresorption an; unter gleichzeitiger Anlehnung an Versuche von Hirokawa, der gefunden hatte, daß der osmotische Druck in der Nierenrinde sehr konstant, der osmotische Druck im Nierenmark aber bedeutenden Schwankungen unterworfen sei und unter dem Einfluß von Diureticis in hohem Maße sinke. Wenn Grünwald dergestalt die Koffeindiurese einerseits auf eine Hemmung der „resorbierenden Prozesse", anderer-

seits auf eine Steigerung der „sezernierenden Prozesse", d. i. eine Erweiterung der Nierengefäße zurückgeführt hatte, so gelangte Loewi auf Grund seiner Versuchen ganz und gar zu letzterer Erklärung.

Loewi erzielte in Untersuchungen, die der Klärung „der Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion" gewidmet waren, folgende Resultate: Er fand, daß bei den durch Injektion von Diureticis erzeugten Diuresen die Ausscheidung der Chloride ebenso gesteigert wurde, wie die Wasserausscheidung, hingegen die Ausfuhr von Phosphorsäure nicht geändert wurde, daß hingegen die Ausscheidung überschüssiger Phosphorsäure, die ins Blut injiziert worden war, mit der Diurese mächtig anstieg.

Er fand fernerhin, daß bei einer nach Pankreasexstirpation bestehenden, also auf dem Vorhandensein überschüssigen, frei im Blut kreisenden Zuckers basierenden Glykosurie nach Injektion von Natriumnitrat resp. Coff. natr. benz. die Zuckerausscheidung mit der Wasserausscheidung anstieg, hingegen bei einer nach Phlorizininjektion eingetretenen, also auf einer spezifischen Nierenfunktion basierenden Glykosurie, nach Injektion von Natriumnitrat wohl eine kräftige Steigerung der Wasserzufuhr einsetzte, hingegen die Zuckerausfuhr völlig unverändert blieb.

Loewi untersuchte ferner den Einfluß, den ein spezifisches Drüsengift, das Pilocarpin auf die Harnsekretion habe und fand, daß nach Pilocarpindarreichung weder in der Ausfuhr des Wassers und der im Wasser gelösten Substanzen, noch speziell in der Ausscheidung der „gebundenen, also sezernierten Elemente" eine Steigerung eintrete.

In einer letzten Versuchsreihe stellte Loewi schließlich fest, daß der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns in der Diurese abhängig von dem Kochsalzreichtum des Organismus sei und zog als Anhänger der Lehre von der Rückresorption daraus den Schluß, daß auch die Rückresorption von Salzen und Wasser durch die Nierenzellen jeweils nach den Bedürfnissen des Organismus reguliert werde.

Im übrigen zog Loewi aus seinen Versuchen speziell bez. der Wirkung der Diuretica die Folgerung, „daß die eigentliche Nierensekretion durch keines der harntreibenden Mittel gesteigert werden könne, die Wirkung der Diuretica daher auch nicht auf einer Steigerung der Drüsentätigkeit der Nieren beruhen könne."

Nach Erlangung eines derartigen vorläufig negativen Resultats versuchte Loewi nunmehr in Gemeinschaft mit Fletscher ein positives Resultat für die Erklärung der Purinkörperwirkung zu erzielen, das er nach seinen bisherigen Versuchen und den daraus gefolgerten Anschauungen nicht in einer Alteration sekretorischer Funktionen der Niere, sondern in einer Störung physikalischer Vorbedingungen der Diurese suchen mußte. Als derartige physikalisch-chemische Komponenten der Purinkörperdiurese zog er dreierlei in Betracht: eine Herabsetzung der Konzentration des Blutes an harnfähigen Stoffen, eine Steigerung des Nierenkreislaufs, eine Hemmung der Rückresorption.

Eine Herabsetzung der Blutkonzentration schloß er aus auf Grund der von v. Schröder gefundenen Tatsache, daß nicht eine Hydrämie, sondern eine Eindickung des Blutes die Koffeindiurese begleite. Im Weiteren bekämpfte er v. Schröders Ansicht, nach der Blutdrucksteigerung und Diuresesteigerung einander gleichsam indirekt proportional seien, einerseits aus theoretischen Erwägungen heraus, andererseits auf Grund der Tatsache, daß ihm, Loewi, selbst die Erzeugung einer Koffeindiurese auch an nicht chloralisierten Hunden zu wiederholten Malen gelungen war, gab aber zu, daß die Blutdrucksteigerung allein die Diurese nicht fördern könne. Er ging alsdann daran, zu untersuchen, welche Bedeutung die Steigerung des Nierenkreislaufs für die Steigerung der Diurese haben könne. Er fand dabei, daß nach Durchreißen der Nerven einer Niere sowohl die Harnsekretion als auch die onkometrisch gemessene Volumenzunahme in der entnervten Niere durchschnittlich stärker anstieg, als in der gesunden Niere, ferner daß sowohl in einer gesunden, als auch in einer entnervten Niere kurz nach einer Koffeininjektion „durch die bis dahin dunkelrote Nierenvene das Blut mit rein arterieller Farbe schoß". Er fand weiter, daß eine Erweiterung der Gefäße des Splanchnicusgebiets bei Koffeininjektion nicht mit der Erweiterung der Nierengefäße zusammen eintrat, und glaubte demnach bewiesen zu haben, daß „die Nierengefäße des Kaninchens Einrichtungen besitzen, die andern Organgefäßen fehlen", und daß das Koffein „periphere Vasidilatationsmechanismen in der Niere" reize. Loewi fand fernerhin, daß eine Koffeindiurese auch ohne Zunahme des Nierenvolums, speziell auch bei eingegipster Niere eintrete, daß aber auch in der ein-

gegipsten Niere das Blut im Koffeinversuch hellrot durch die Nierenvene schoß, — worin er den Ausdruck gesteigerter Nierenzirkulation erkannte. Nachdem er derart den Parallelismus zwischen Steigerung der Nierenzirkulation und Steigerung der Harnausscheidung aufgedeckt hatte, blieb ihm noch übrig, zu untersuchen, ob die Steigerung der Durchblutung oder die Diurese das Primäre sei. Er glaubte, das Erstere annehmen zu können auf Grund der Tatsache, „daß es Fälle gebe, in denen zwar gesteigerte Durchblutung, aber keine Koffeindiurese bestünde, Koffeindiurese ohne gesteigerte Durchblutung aber in keinem Fall nachgewiesen sei".

In seiner restlosen Verfolgung der Physiologie der Purinkörperdiurese ging nun Loewi noch einen Schritt weiter, als alle seine Vorgänger gegangen waren: er versuchte nämlich eine charakteristische Eigenschaft der Purinkörper-Diurese aufzuklären, die vordem schon beobachtet worden, von Barcroft und Straub besonders betont worden war, und die auch Loewi in seinen Koffeinversuchen konstatieren konnte, nämlich die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache, aufeinander folgende Koffein-Injektionen die Diurese zu absolutem Stillstand bringen. Er erklärte dies eigentümliche Phänomen, indem er annahm, daß sich die peripheren Vasodilatationsmechanismen der Niere" an den Reiz, den das Koffein setze, allmählich gewöhnen, resp. ihnen gegenüber allmählich ermüden. Demselben Problem ging später auch Schlayer nach. In Untersuchungen, die zwar als „experimentelle Untersuchungen zur Ermüdbarkeit der Nieren" dargestellt waren, die aber im wesentlichen pathologischen Alterationen der Nierenfunktion gewidmet waren, stellte Schlayer gleichsam zur Einleitung seiner experimentell-pathologischen Versuche fest, daß mehrfache Salzinfusionen an normalen Tieren keine Erscheinungen hervorrufen, welche als Ermüdung der Nieren angesehen werden können, daß hingegen auf mehrfache Injektion von Koffein natr. benz. ein Komplex von Erscheinungen eintrete, „Abnahme der Diurese, Abnahme der Salzausscheidung, Abnahme des Nierenvolums", welche genau dem entsprachen, was vor ihm Loewi, sowie Barcroft und Straub in gleicher Weise beobachtet hatten und was Loewi als Koffeingewöhnung resp. als Koffeinermüdung, Barcroft und Straub als Vergiftung betrachtet hatten.

Ebenso wie sie beobachtete auch Schlayer nach diesem Versagen der Niere auf Koffein noch intakte Anspruchsfähigkeit für Kochsalz.

Daraus schloß Schlayer auf eine Ermüdbarkeit der Niere, die sich in einem Versagen der Nierenfunktion, d. i. der Diurese und der Dilatation äußere. Unter einer derartigen Voraussetzung ging Schlayer an die Untersuchung pathologischer Zustände: er stellte dabei im wesentlichen dies fest, daß bei Chromvergiftung der Niere eine durch wiederholte Salzinfusionen in regelmäßigem Gang gehaltene Diurese durch Koffein zu sofortigem Stillstand gebracht werden könne, daß hingegen bei Uranvergiftung der Niere, speziell in dem von ihm selbst definierten „Zwischenstadium der Uranvergiftung" Wiederholungen von Salzinfusionen eine bestehende Diurese zu einem Stillstand bringen, der aber wiederum durch einmalige Koffeininjektion völlig zu beheben sei. Daraufhin formulierte Schlayer folgende Prinzipien betr. der Ermüdbarkeit der Niere: „die kranke Niere ist in verschiedener Weise ermüdbar — welche Art von Diureticum sie ermüdet, und welche nicht, hängt in erster Linie von ihrem Funktionszustand ab, in zweiter Linie von der Art und der Anzahl der vorausgegangenen Reize und endlich der Größe der Dosis des angewendeten Diureticums —; Kochsalzbelastung kann die Ermüdbarkeit einer kranken z. B. chromvergifteten Niere auch dann steigern, wenn es selbst noch sehr gut ausgeschieden wird. Diese Steigerung der Ermüdbarkeit zeigte sich im Tierversuch erst bei der darauf folgenden Koffeinanwendung: Koffein kann in anderen Fällen z. B. in dem sogenannten Zwischenstadium der Uranvergiftung, die kochsalzermüdete Niere wieder zur Tätigkeit bringen, ja sogar sie wieder für Kochsalz selbst zugänglich machen. . . ."

## II.

Noch eine Reihe weiterer Arbeiten versuchte, die Auslösung und den Ablauf der Purinkörper-Diurese im Einklang mit einer Theorie der Harnsekretion — sei es der Filtrationstheorie, sei es der Sekretionstheorie — zu erklären. Aber alle derartigen Arbeiten vermochten nicht eine vollkommen beweiskräftige, darum

auch von allen Seiten anerkannte Erklärung der Purinkörper-Diurese zu liefern. Sie konnten auch alle speziell ein Charakteristicum der Purinkörper-Diurese nicht erklären: die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache Injektion von Purinkörpern jegliche Diurese zum Stillstand bringt, ja geradezu in ausgesprochene Anurie umkehrt. Eine Tatsache, die doch in so einwandfreier Form und in so stetiger Wiederholung festgestellt werden konnte, daß z. B. Erich Meyer vorschlagen konnte, bei Diabetes insipidus mehrfache Darreichung von Theophyllin, dem Purindiureticum par excellence, als therapeutische Maßregel gegenüber der Polyurie zu verwenden.

Da traten neue Beobachtungen auf, die den Gedanken nahe legen mußten, die Erklärung der Purinkörper-Diurese im allgemeinen, des charakteristischen Ablaufs der Purinkörper-Diurese im speziellen, in einer ganz anderen Richtung zu suchen.

K. Spiro und H. Schneider nämlich stellten fest, daß nach Koffein-Injektion die aus dem ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das 3—5 fache stieg.

Ferner fand Veil — in nicht veröffentlichten Versuchen —, daß jedes Diureticum der Purinreihe nicht nur eine Steigerung der renalen Wasserausscheidung, sondern auch eine entsprechende Steigerung der extrarenalen Wasserausscheidung hervorrufe, als deren Ausdrucksform eine Erhöhung der Transpiration und des Wassergehalts der Ausatmungsluft angesehen werden können.

Die Beobachtung von K. Spiro und H. Schneider zeigte also, daß ein Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute oder den Geweben heraus unter dem Einfluß des Koffeins statt hat, ohne daß die Nieren daran beteiligt sind.

Dies konnte in doppelter Weise gedeutet werden: entweder, indem man annahm, daß durch das Koffein gleichartige Gewebe in den Lymphbahnen und in den Nieren alteriert würden, z. B. die Capillaren, oder daß das beiden gemeinsame Speisemittel, das Blut, in seiner Konzentration geändert würde.

Einer dritten Auffassung neigte Schmiedeberg zu, der in Anwendung der Heidenhain'schen Lehre von der Lymphsekretion, die Hypothese aufstellte, daß „die Purinderivate in-

folge ihrer allgemeinen Wirkung auf das Zellprotoplasma die Tätigkeit der Lymphzellen in ähnlicher Weise steigern, wie die der Nierenepithelien, und daß die verstärkte Lymphabsonderung das Zustandekommen der Diurese begünstige".

Jedenfalls aber mußte die Beobachtung von Spiro und Schneider, sowie die von Veil den Versuch nahe legen, zu erproben, ob den Purinkörpern neben den bisher erkannten Fähigkeiten noch eine andere, noch unerkannte Fähigkeit zukäme, ob ihnen im Besonderen neben der spezifischen Muskelwirkung, Nierenwirkung, Nervenwirkung noch eine spezifische „Blutwirkung", d. h. eine auf Alterationen der Blutzusammensetzung beruhende Beeinflussung des Wasserhaushalts eigen wäre, die vielleicht als selbständige Wirkung neben den anderen Wirkungen einherginge, vielleichf aber auch als die intermediäre Basis der Purinkörper-Diurese, speziell des charakteristischen Ablaufs der Purinkörper-Diurese aufgefaßt werden könnte.

K. Spiro war der erste, der dem Problem im Experiment nachging: er stellte fest, daß am nierenlosen Kaninchen auf Koffeindarreichung hin im Blute eine Steigerung des Wassergehalts eintrete, — Versuche, die aber trotz der angestellten Kontrollversuche nicht in extenso veröffentlicht wurden, da K. Spiro selbst in Rechnung zog, daß bei der Unvollkommenheit der Methodik, die er seinen Experimenten zugrunde legen mußte, eine Hydrämisierung des Blutes auch durch andere Momente als eine spezifische Koffeinwirkung hervorgebracht sein könnte.

Auf Spiro folgte Weber. Weber arbeitete nur mit entnierten Tieren. Er ging dabei in folgender Weise vor: Er entnahm in einem ersten Aderlaß sechs bis sieben, höchstens zehn ccm Blut, injizierte dann den Tieren einerseits nur subcutan physiologische Kochsalzlösung, andererseits subcutan physiologische Kochsalzlösung kombiniert mit einer intravenösen Darreichung von 0,2 g Theophyllin in 2 ccm dest. Wasser, und fand, nachdem er einen zweiten Aderlaß von ebenfalls sechs bis zehn ccm Blut vorgenommen hatte, daß „bei gleichzeitiger Injektion von Theophyllin eine stärkere Blutverdünnung auftrat und eine stärkere Vermehrung der Asche und des Kochsalzes im Gesamtblut, als bei den Tieren, die nur die subcutane Injektion erhalten hatten". In einer anderen Versuchsreihe, in der intravenöse Theophyllin-Injektion mit subcutaner Injektion von konzen-

trierter Kochsalzlösung verbunden wurde, fand er, daß die Konzentration der injizierten Flüssigkeit unter Theophyllineinfluß abnahm, in der Art, daß die Blutverdünnung verringert war, hingegen die Aschesubstanz und der Kochsalzgehalt des Blutes erheblich vermehrt waren, ebenso der Kochsalzgehalt der Aschensubstanz.

Weber schloß daraus, „daß das Theophyllin einen erheblichen Einfluß auf das Geschehen des Stoffaustauschs zwischen Blut und Gewebsflüssigkeiten bezw. subcutan gelegenen Salzlösungen habe", und glaubte als Ursache derartiger Umwandlungen eine „Umstimmung der Angiothelien" annehmen zu können.

Diese Versuche Webers wurden aber von Gaisböck angegriffen. Gaisböck glaubte nachweisen zu können daß die von Weber auf Theophyllin-Darreichung hin im Blute gefundenen Veränderungen auch nach einem einfachen Aderlaß im Blute nachweisbar seien, und daß die in Webers Experimenten der Theophyllininjektion und der Nephrektomie vorangegangenen Blutentnahme einen derartigen Aderlaß darstellen.

Gaisböck selbst ging bei seinen Untersuchungen im wesentlichen mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: In einer Versuchsreihe „wurde dem Kaninchen Blut entnommen, darin Trockengehalt und Kochsalzgehalt bestimmt, und nach einer bestimmten Zeit die durch den Aderlaß herbeigeführte Änderung in Bezug auf diese Bestandteile geprüft". In einer anderen Versuchsreihe wurde dasselbe vorgenommen, nur daß unmittelbar im Anschluß an den ersten Aderlaß ein Purinkörper injiziert wurde.

Die Bestimmungen des Wassergehalts ergaben, daß in keinem der letzteren Versuche „die Blutverdünnung trotz einer dem ersten Aderlaß unmittelbar folgenden Injektion eines Purinkörpers, irgend hochgradiger war, als in den reinen Aderlaßversuchen".

Die Bestimmungen der Kochsalzkonzentration des Blutes aber ergaben, daß „in den reinen Aderlaßversuchen die Kochsalzkonzentration, wenn auch geringfügig, so doch regelmäßig anstieg, während sie in vier von sechs Theophyllinversuchen gleich blieb oder etwas sank".

So gelangte Gaisböck auf Grund sehr exakter Versuche zu einem ganz anderen Resultat als Weber, indem Weber gefunden hatte, daß die durch den Aderlaß hervorgerufene Hydrämisierung durch Theophyllininjektion noch gesteigert würde, Gaisböck aber konstatiert hatte, daß ein reiner Aderlaß den Wassergehalt des Blutes im gleichen Maße steigerte, wie ein mit einer Purinkörper-Injektion verbundener Aderlaß.

Immerhin glaubte Gaisböck selbst, nachgewiesen zu haben, daß die Purinkörper kein „einwandfreies" Einströmen von Kochsalz und Wasser im extrarenalen Gefäßsystem hervorrufen.

Jedenfalls aber konnte er andererseits das Umgekehrte nicht ausschließen: daß ein Ausströmen von Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe auf extrarenalem Wege von den Purinkörpern ausgelöst werde.

Es hing dies damit zusammen, daß er dazu gezwungen war, in allen Theophyllinversuchen Aderlaß und Theophyllininjektion zu kombinieren und daher die reine Theophyllin-Wirkung von der reinen Aderlaßwirkung nicht trennen konnte.

## III.

So scheiterten alle Versuche, die unternommen wurden, um zu endgültigen Resultaten über die direkte Blutwirkung der Purinkörper zu gelangen, an der Unvollkommenheit der Methodik. Heute besitzen wir nun glücklicherweise die Möglichkeit, die früheren methodischen Fehler zu vermeiden, dadurch, daß für die Blutanalysen kleinste Blutmengen genügen. Wir verdanken dies zunächst dem Ausbau der refraktometrischen Blutuntersuchung durch Reiß, sodann der von Bang ausgearbeiteten, überaus brauchbaren Mikromethodik der Blutbestandteile.

Auf Grund derartiger Verbesserungen der Methodik der Blutuntersuchung unternahm es in jüngster Zeit noch einmal Erna Oeser-Schlüter, das Problem „der extrarenalen Beeinflussung des Wasserhaushalts durch Purinkörper" aufzurollen.

Sie ging dabei mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: einerseits stellte sie in mehrfachen Untersuchungen an Katzen, die im Hungerzustande gehalten waren, den Blutwassergehalt fest, nahm dann die Nephrektomie vor und untersuchte aufs neue die Wasserkonzentration des Blutes: der Wassergehalt des Blutes blieb im wesentlichen konstant. In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte sie wiederum an gleichartigen Tieren in regelmäßigen Zeitabständen den Wassergehalt des Blutes, nahm die Nephrektomie vor, und injizierte pro kg Körpergewicht 0,35 ccm einer 10%igen Lösung von Theophyllin natr. salicyl., um alsdann den Wassergehalt des Blutes wiederum zu bestimmen.

Der Vergleich beider Versuchsreihen führte zu dem Ergebnis, „daß durch Theophyllin keine stärkeren Schwankungen im Wassergehalt veranlaßt werden, als die Nephrektomie an sich schon hervorruft". Man hatte, wie Erna Oeser sich ausdrückte, „sogar den Eindruck, als seien sie nicht so groß wie in den Theophyllin freien Versuchen".

Um nun den Einwand zu entkräften, daß sie ihre Resultate „an Katzen, die längere Zeit, 24—36 Stunden, ohne Flüssigkeitszufuhr gewesen seien, gewonnen habe", d. h. daß sie an Tieren mit besonders geringen Flüssigkeitsdepots unter besonders ungünstigen Bedingungen gearbeitet habe, ging Erna Oeser noch an eine dritte Versuchsreihe: sie injizierte entnierten Katzen, die sich ebenfalls im Hungerzustande befanden, intravenös konzentrierte Kochsalzlösung und fand daraufhin eine deutliche Hydrämisierung des Blutes.

Erna Oeser zog aus ihren Versuchen den Schluß, daß „dieselben keinerlei Anhaltspunkte dafür ergaben, daß das Theophyllin von einem extrarenalen Angriffspunkte aus einen Zustrom von Gewebswasser zum Blute hervorzurufen vermöge", mußte aber selbst die Beweiskraft ihrer Versuche insofern einschränken, „als die Katzen infolge ihrer ausgesprochen geringen Flüssigkeitsdepots vielleicht nicht das geeignete Versuchstier für die Fragestellung seien".

## IV.

Wenn auch alle diese Versuche, dem Problem einer Beeinflussung des Gewebsaustauschs seitens der Purinkörper nachzugehen, im wesentlichen ergebnislos blieben, so erschien uns doch eine Klärung dieser Frage nicht nur besonders wünschenswert, sondern auch durchaus möglich.

Unsere Fragestellung war die:

1. Gibt es eine Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch?
2. Ist eine derartige Wirkung, wenn sie existiert, dazu angetan, das eigentümliche Charakteristikum der Purinkörper-Diurese aufzuklären, demzufolge der Purinkörper-Diurese ein Stadium der Oligurie folgt, der wiederholten Purinkörpereinverleibung aber ein Zustand, den Schlayer, sowie Loewi auf eine Ermüdung der Nieren bezogen.

Speziell erschien es uns möglich, diese letzte Frage durch die bekannten Beziehungen zwischen Kochsalzgehalt des Urins und Kochsalzgehalt des Blutes, wie sie vor allem durch die Berechnungen Ambards und Weills sowie Snappers dargelegt wurden, zu beantworten, — sofern z. B. das Theophyllin eine entsprechende Verminderung des Kochsalzgehalts des Blutes hervorriefe.

In diesem Sinne wurden nunmehr die folgenden Versuche unternommen, die es sich zur Aufgabe machten, nicht nur die Veränderungen zu bestimmen, die die Purinkörper-Einverleibung im Gesamthaushalt erzeuge, sondern auch die Alterationen aufzudecken, die im intermediären Gewebsaustausch, d. i. im Blutspiegel die Änderungen des Bilanzstoffwechsels begleiten, und schließlich die Versuche an nierenlosen Tieren vorzunehmen, um dergestalt etwaige Änderungen des intermediären Stoffwechsels auf ihre Selbständigkeit zu prüfen.

## V.

*Methodik.*

In den vorliegenden Versuchen wurden bestimmt:

1. das Gewicht des Tieres — durch Wägung auf einer Dezimalwage;
2. die Menge des Urins — mittels volumetrischer Messungen;
3. das spezifische Gewicht des Urins — mittels eines Aräometers;
4. die Gefrierpunktserniedrigung des Urins — mittels des Beckmann'schen Apparats;
5. die Kochsalzkonzentration des Urins;
6. die Kochsalzkonzentration des Blutes.

Zu beiderlei Bestimmungen wurde die von Bang ausgearbeitete Mikromethodik angewandt.

Dabei wurden einerseits aus der Ohrvene, andererseits aus gereinigten Gefäßen, in denen der Urin aufgefangen wurde, Blut resp. Urin auf ein Blättchen chlorfreien, mehrmals mit Essigsäure und kochendem dest. Wasser vorbehandelten, ausgewaschenen Löschpapiers aufgefangen, das alsdann ca. 24 Stunden in einem mit 92% igem Alkohol bis zur Höhe des Blättchens gefüllten, durch einen Wattebausch verschlossenen Reagenzglas aufbewahrt wurde. Nach 24 Stunden wurde die alkoholische Lösung aufgekocht und in ein mit destilliertem Wasser mehrmals ausgespültes Becherglas abgegossen.

Die darin enthaltene Flüssigkeit wurde schließlich mit einer n/100 Silbernitratlösung titriert; aus dem Titer wurde die Chlorkonzentration des Urins bezw. des Blutes bestimmt. Diese Methode wurde in den an Menschen und an nierenlosen Tieren vorgenommenen Versuchen insofern modifiziert, als dabei das aus der Ohrvene ausfließende Blut nicht sofort auf das Löschpapier aufgesogen wurde, sondern zunächst in einem U-Röhrchen aufgefangen und nach einigen Stunden zentrifugiert wurde, und alsdann nur das Serum auf Kochsalz analysiert wurde.

Im übrigen wurden von jeder Kochsalzbestimmung eine Probe und eine Kontrollprobe angefertigt, deren Mittelwert als endgültiger Wert angenommen wurde, — wo der Unterschied zwischen Probe und Kontrollprobe mehr als 0,003 % NaCl betrug, wurde die Bestimmung verworfen.

7. Ferner wurde bestimmt der Serumeiweißgehalt des Blutes. Dazu wurde aus der Ohrvene Blut in sauberen U-Röhrchen aufgesogen, einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt und zentrifugiert; dann wurde der Brechungsindex des Serums im Eintauchrefraktometer bestimmt und die erhaltenen Skalenzahlen mittels der von Reiß veröffentlichten Tabellen berechnet.

## VI.

*Untersuchungen an „Nierentieren“:*

Zunächst wurde an zwei Nierentieren, d. h. an Tieren, bei denen eine normale Funktion der Nieren vorauszusetzen war, eine Koffeindiurese durch intravenöse Einverleibung von Coff. natr. benz. hervorgerufen.

### Versuch 1.

Weibliches Kaninchen, 1270 gr schwer.

Täglich 100 ccm Brunnenwasser. Hafer ad libitum. Im Koffeinversuch morgens 100 ccm $H_2O$. Hafer ad libitum. Dazu intravenös 0,2 ccm Koffein natr. benz.

Nach der Koffein-Injektion heftiger, circa 3 Minuten währender Krampf.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | Urin: spec. Gew. | Urin: △ | Urin: Kochsalz in Gramm | Urin: Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. IX. 16 8 U | 1270 | 156 cm³ | 1019 | 0,76° | 0,2543 | 0,1630 | 5,74 | 0,4282 | |
| 8. IX. 8 U | 1330 | 100 „ | 1013 | 0,70° | 0,1577 | 0,1577 | 6,16 | 0,4524 | |
| 9. IX. 8 U | 1330 | 84 „ | 1013 | 0,72° | 0,1266 | 0,1531 | 6,12 | 0,4388 | Vorversuch (ohne Koffein). |
| „ $10^{30}$ U | 1380 | 40 „ | 1003 | 0,26° | 0,0844 | 0,2209 | 5,59 | 0,4294 | |
| 10. IX. 8 U | 1270 | 80 „ | 1012 | 0,70° | 0,2240 | 0,2800 | 6,23 | 0,4152 | |
| | | 120 cm³ | | | 0,3124 | | | | intravenös 0,2 ccm Koff. natr. benz. |
| „ 9 U | | 55 cm³ | 1007 | 0,54° | 0,1272 | 0,2403 | 6,98 | 0,5446 | |
| „ 10 U | | 36 „ | 1007 | 0,51° | 0,1157 | 0,2553 | 6,88 | 0,4572 | Koffeinversuch. |
| „ 11 U | | 22 „ | 1004 | 0,35° | 0,0650 | 0,2955 | — | 0,4659 | |
| 11. IX. 11 U | 1140 | 70 „ | 1017 | 1,01 | 0,1909 | 0,2728 | 7,67 | 0,4734 | |
| | | 183 cm³ | | | 0,4988 | | | | |

In diesem und dem folgenden Versuche trat eine mäßige Diurese ein, in der ungefähr das dreifache der im „Vorversuch“ bestimmten, allein durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung bedingten Wassermenge ausgeschieden wurde. Dabei ist der Urin gegenüber der einfachen Wasserdiurese des Vorversuchs wenig verändert, höchstens insofern, als sein spezifisches Gewicht leicht vermindert ist.

## Versuch 2.

Weibliches Kaninchen, 1330 gr schwer.
Morgens peroral 100 ccm einer 0,869%igen NaCl-lösung. Hafer ad libitum.
Am Koffeintag nach der Tränkung subcutan 0,2 ccm Koffein natr. benz.
Kein Futter.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | Urin: spec. Gew. | Urin: △ | Urin: Kochsalz in Gramm | Urin: Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. IX. 16 8U | 133 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 13. IX. 8U | 1440 | 85 cm³ | 1021 | 1,00 | 0,4701 | 0,5531 | 5,88 | 0,5322 | |
| 14. IX. 8U | 1540 | — | — | — | — | — | — | — | |
| „ 9U | 1470 | 18 „ | 1006 | 0,50 | 0,1021 | 0,5663 | 5,53 | 0,5075 | |
| „ 11U | 1470 | 27 „ | 1013 | 0,81 | 0,1840 | 0,6814 | 5,94 | 0,5020 | Vorversuch. |
| „ 13U | 1470 | 5 „ | | | 0,0416 | 0,8325 | 5,50 | 0,5162 | |
| „ 15U | 1470 | 0 „ | | | | | | 0,5294 | |
| „ 17U | 1460 | 10 „ | | | 0,07 | 0,7 | 5,72 | 0,5326 | |
| 15. IX. 8U | 1390 | 20 „ | 1034 | 1,78 | 0,1130 | 0,5648 | 5,74 | 0,5076 | |
| | | 80 cm³ | | | 0,5040 | | | | subcutan 0,2 ccm Koff. natr. benz. |
| 16. IX. 8U | 1470 | 40 cm³ | 1027 | 1,50 | 0,3036 | 0,7590 | 6,05 | 0,5001 | |
| „ 9U | 1370 | 80 „ | 1008 | 0,44 | 0,4682 | 0,5833 | **6,61** | **0,5453** | |
| „ 11U | 1320 | 50 „ | 1011 | 0,71 | 0,2833 | 0,5666 | **6,78** | **0,5520** | Koffeinversuch. um 15U Blutverlust. Blut vom Tier sofort gierig aufgeleckt. |
| „ 15U | 1300 | 20 „ | 1010 | 0,96 | 0,1181 | 0,5901 | 6,981 | 0,5182 | |
| „ 17U | 1290 | 0 „ | | | | | 6,42 | 0,5082 | |
| 17. IX. 8U | 1330 | 63 „ | 1018 | 1,16 | 0,3502 | 0,5606 | 6,46 | 0,5008 | |
| | | 213 cm³ | | | 1,2198 | | | | |
| 18. IX. 8U | 1300 | 90 cm³ | | 0,85 | 0,2744 | 0,3052 | 5,99 | 0,5440 | |
| 19. IX. 8U | 1300 | 55 „ | | | | | 6,18 | | |

Innerhalb des intramediären Gewebsaustausch sind in beiden Versuchen zwei Veränderungen zu konstatieren: einerseits eine deutliche Eindickung des Blutes, andererseits eine wenn auch nicht sehr starke und jedenfalls nur ganz transitorische, so doch deutliche Steigerung der Kochsalzkonzentration.

Im übrigen geht das Stadium der Diurese ohne weiteres in ein Stadium einer der Norm entsprechenden Harnausscheidung über.

Es wurden nun weiterhin Diurese-Versuche unternommen, in denen aber nicht Coff. natr. benz., sondern Theophyllin, das Diureticum par excellence verabreicht wurde.

## Versuch 3.

Weibliches Kaninchen, 1430 gr schwer,

Täglich morgens 8 U 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 9 U 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-lösung. Darin 0,3 ccm Theoc. natr. acet. Kein Hafer.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25. IX. 16 8 U | 1450 | — | — | — | — | 0,— | | | |
| 26. IX. 8 U | 1430 | 70 cm³ | 1027 | | 0,6654 | 0,9506 | 5,31 | 0,5746 | |
| 27. IX. 8 U | 1480 | 78 „ | 1023 | 1,18 | 0,5740 | 0,7013 | — | 0,5260 | |
| 28. IX. 9 U | 1600 | 95 „ | 1016 | 1,40 | 0,6302 | 0,6634 | 5,31 | 0,5210 | per. 0,3 ccm Theoc. natr. acet. Theocinversuch |
| „ 10 U | 1480 | 120 „ | 1006 | 0,69 | 0,8461 | 0,7051 | 6,16 | **0,4956** | |
| „ 12 U | 1440 | 42 „ | 1011 | 0,69 | 0,3960 | 0,9428 | 6,01 | **0,4941** | |
| „ 14 U | 1400 | 32 „ | 1011 | 0,59 | 0,2666 | 0,8332 | 6,44 | **0,4994** | |
| „ 16 U | 1370 | 37 „ | 1011 | 1,09 | 0,3063 | 0,8285 | 6,42 | 0,5347 | |
| „ 18 U | 1350 | 0 „ | — | — | — | | 6,20 | 0,5377 | |
| 29. IX. 9 U | 1300 | 42 „ | 1027 | 1,43 | 0,3160 | 0,7523 | 6,50 | 0,5533 | |
| | | 273 cm³ | | | 2,1312 | | | | |
| 30. IX. 9 U | 1400 | 155 cm³ | 1007 | | 0,8165 | 0,5268 | 5,48 | 0,5245 | |

## Versuch 4.

Weibliches Kaninchen, 1200 gr schwer.

Täglich 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-lösung. Kein Hafer. Peroral 0,3 ccm Theoc. natr. acet.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25. IX. 16 8 U | 1200 | | | | | | | | |
| 26. IX. 8 U | 1260 | 65 cm³ | 1031 | 1,98 | 0,2690 | 1,1209 | 5,81 | 0,4786 | |
| 27. IX. 8 U | 1270 | 100 „ | 1019 | 1,60 | 1,1048 | 1,1048 | 5,85 | 0,5281 | |
| 28. IX. 9 U | 1350 | 110 „ | 1017 | 0,98 | 0,9149 | 0,8317 | 6,31 | 0,4971 | per. 0,3ccm Theoc. natr. acet. Theocinversuch |
| „ 10 U | 1280 | 55 „ | 1011 | 0,83 | 0,4348 | 0,7905 | 7,17 | **0,4859** | |
| „ 12 U | 1230 | 42 „ | 1011 | 0,70 | 0,4080 | 0,9716 | — | **0,4704** | |
| „ 14 U | 1190 | 33 „ | 1011 | 1,09 | 0,2803 | 0,8494 | 7,02 | **0,4838** | |
| „ 16 U | 1180 | 10 „ | — | | | | 6,87 | 0,5023 | |
| „ 18 U | 1160 | 20 „ | 1009 | 0,32 | 0,0997 | 0,4985 | 6,81 | 0,4942 | |
| 29. IX. 9 U | 1120 | 18 „ | 1029 | 1,16 | 0,1982 | 1,1012 | 6,94 | 0,5354 | |
| | | 178 cm³ | | | 1,4210 | | | | |
| 30. IX. 9 U | 1200 | 125 cm³ | 1011 | 0,46 | 0,7063 | 0,5650 | 6,59 | 0,5450 | |

## Versuch 5.

Weibliches Kaninchen, 1350 gr schwer.

Morgens 100 ccm 0,823%igen NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch 100 ccm 0,823% igen NaCl-lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theoc. natr. acet.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. X. 16 9 U | 1350 | 86 cm³ | 1020 | 1,45 | 0,6817 | 0,7927 | 6,0982 | 0,5045 | |
| 11. X. 9 U | 1300 | 82 „ | 1019 | 1,47 | 0,8640 | 1,0415 | 6,55 | 0,5271 | |
| 12. X. 9 U | 1320 | 130 „ | 1016 | 1,89 | 0,7792 | 0,5994 | 6,96 | 0,5132 | peror. 0,3 gr Theoc. natr. acet. |
| „ 10 U | 1230 | 90 „ | 1009 | 0,85 | 0,7968 | 0,8853 | 6,59 | **0,5033** | |
| „ 12 U | 1200 | 15 „ | 1015 | 1,89 | 0,1744 | 1,1625 | 7,86 | **0,4991** | Theoc.-Versuch |
| „ 2 U | 1190 | 8 „ | — | 1,83 | 0,1314 | 1,6420 | 6,72 | **0,4912** | |
| „ 4 U | 1185 | — „ | — | — | — | — | 7,58 | **0,4921** | |
| 13. X. 9 U | 1120 | 40 „ | — | 2,43 | 0,3318 | 0,8295 | 6,76 | 0,5248 | |
| | | 153 cm³ | | | 1,4344 | | | | |
| 14. X. 9 U | 1095 | 90 cm³ | 1017 | 1,81 | 0,7139 | 0,7933 | 7,15 | 0,5399 | |

## Versuch 6.

Weibliches Kaninchen, 1400 gr schwer.

Morgens 100 ccm einer 0,823%igen NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch 100 ccm physiol. NaCl-lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theoc. natr. acet. peroral.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. X. 16 9 U | 1400 | 96 cm³ | 1017 | 1,17 | 0,6853 | 0,7264 | 6,14 | 0,5292 | |
| 11. X. 9 U | 1300 | 137 „ | 1016 | 1,15 | 1,2375 | 0,9033 | 6,55 | 0,5164 | |
| 12. X. 9 U | 1310 | 140 „ | 1013 | 1,07 | 1,1617 | 0,8298 | 6,40 | 0,5336 | |
| „ 10 U | 1220 | 90 „ | 1009 | 0,87 | 0,5969 | 0,6633 | 8,04 | **0,5025** | peror. 0,3 gr Theoc. natr. acet. |
| „ 12 U | 1190 | 22 „ | — | 1,69 | 0,2630 | 1,1855 | 7,48 | — | |
| „ 2 U | 1165 | 17 „ | — | 1,27 | 0,1844 | 1,0845 | 7,71 | **0,4897** | Theoc.-Versuch |
| „ 4 U | 1150 | 15 „ | — | 1,08 | 0,1836 | 1,2242 | 7,61 | **0,5086** | |
| 13. X. 9 U | 1070 | 50 „ | — | — | 0,3932 | 0,7863 | 7,02 | 0,5167 | |
| | | 194 cm³ | | | 1,6211 | | | | |
| 14. X. 9 U | 1060 | 90 cm³ | 1020 | 2,01 | 0,5581 | 0,6223 | 7,65 | 0,5382 | |

## Versuch 7.

Weibliches Kaninchen.

Am 13. XI. 6U abends 100 ccm physiol. NaCl lösung. Hafer ad libitum.

Jeden Abend um 6U 100 ccm 0,86%iger NaCl-lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm 0,86%iger NaCl-lösung. Kein Hafer. Am 17. XI. 10U vorm. 0,3 Theoc. natr. acet. peroral.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 14. XI. 16 9U | — | — | — | — | — | — | 4,79 | 0,5059 | |
| „ 18U | — | 250 cm³ | 1012 | 1,03 | 1,1633 | 0,5053 | 4,87 | 0,5339 | |
| 15. XI. 9U | — | 55 „ | 1035 | 2,36 | 1,0676 | 1,9410 | 5,24 | 0,5330 | |
| 15. XI. 10U | — | — | — | — | — | — | 5,03 | 0,5521 | |
| „ 12U | — | — | — | — | — | — | 4,79 | 0,5677 | |
| „ 15U | — | — | — | — | — | — | 5,13 | 0,5659 | |
| „ 18U | — | — | — | — | — | — | 4,61 | 0,5699 | |
| | — | 55 cm³ | | | | | | | |
| 16. XI. 18U | — | 25 cm³ | 1065 | 2,32 | 0,7335 | 2,9340 | 4,85 | 0,5697 | |
| | — | 25 cm³ | | | | | | | |
| 17. XI. 10U | — | 23 cm² | — | 0,62 | 0,0876 | 0,3813 | 4,83 | 0,6000 | per. 0,3 gr Theoc. na. acet. |
| „ 11U | — | 120 „ | 1015 | 1,32 | 0,1045 | 0,8713 | 5,31 | 0,5370 | Theocinversuch. |
| „ 13U | — | — | — | 1,02 | — | — | 6,98 | 0,5308 | |
| „ 16U | — | — | — | — | — | — | 5,46 | 0,5617 | |
| 18. XI. 10U | — | 65 cm³ | 1016 | 1,2 | 0,4728 | 0,7272 | 5,24 | 0,4815 | |
| | | 185 cm³ | | | | | | | |

## Versuch 8.

Weibliches Kaninchen.

Am 13. XI. 6U abends 100 ccm physiol. NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Jeden Abend um 6U 100 ccm 0,86%iger NaCl-lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm 0,86%iger NaCl-lösung. Kein Hafer mehr. Dazu am 17. XI. 10U 0,3 Theoc. natr. acet.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 14. XI. 16 9U | — | — | — | — | — | — | 4,79 | 0,5010 | |
| „ 18U | — | 220 cm³ | 1014 | 1,16 | 1,1561 | 0,5255 | 4,83 | 0,5432 | |
| 15. XI. 9U | — | 65 „ | 1017 | 1,24 | 0,6373 | 0,9804 | 4,72 | 0,5776 | |
| „ 10U | — | — | — | — | — | — | 4,79 | 0,5382 | |
| „ 12U | — | — | — | — | — | — | 4,92 | 0,5895 | |
| „ 15U | — | 10 „ | — | 1,56 | 0,1517 | 1,5170 | 5,24 | 0,5755 | |
| „ 18U | — | — | — | — | — | — | 4,65 | 0,5778 | |
| | | 75 cm³ | | | | | | | |
| 16. XI. 18U | — | 22 cm³ | 1050 | — | 0,6435 | 2,9250 | 4,63 | 0,5930 | |
| | | 22 cm³ | | | | | | | |
| 17. XI. 10U | — | 33 „ | — | 1,44 | 0,2973 | 1,2040 | 4,37 | 0,6027 | peror. 0,3 gr Theoc. natr. acet. Theoc.-Versuch. |
| „ 11U | — | 45 „ | 1011 | 0,92 | 0,4954 | 1,1010 | 4,79 | **0,5993** | |
| „ 13U | — | 45 „ | 1011 | 1,06 | 0,3293 | 0,9497 | 5,26 | **0,5750** | |
| „ 16U | — | 30 „ | 1012 | 0,84 | 0,2555 | 0,8518 | 4,97 | **0,5630** | |
| 18. XI. 10U | — | 45 „ | 1018 | 1,42 | 0,3998 | 0,8885 | 6,76 | **0,5225** | |
| | | 165 cm³ | | | | | | | |

Die sämtlichen unter Anwendung von Theoc. natr. acet. unternommenen Versuche brachten ein frappantes Resultat:

In sämtlichen Versuchen trat eine deutliche Diurese ein, die einige Stunden anhielt. Dann setzte ein Stadium ausgesprochener Oligurie ein, das ungefähr nach Ablauf eines

Tages in eine der Norm entsprechende Harnausscheidung kontinuierlich überging. Während der Theocin-Diurese zeigte der Urin regelmäßig eine deutliche Minderung seiner Konzentration: sowohl die Ausfuhr der hochmolekularen Bestandteile als auch die Ausfuhr der osmotisch wirksamen Substanzen war herabgesetzt.

Bezüglich der Kochsalzausfuhr ließen sich in den vorliegenden Versuchen keine so regelmäßigen Resultate erzielen, daß wir uns berechtigt fühlten, daraus Schlüsse zu ziehen.

Doch wog im allgemeinen der Eindruck vor, daß während des Höhepunkts der Diurese die Kochsalzausscheidung entsprechend der Ausscheidung der übrigen osmotischen Substanzen vermindert sei. Ein Eindruck, der immerhin dadurch noch schwerwiegender wurde, daß die Injektion des Theoc. natr. acet. zumeist mit einer Infusion von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung verbunden war, derzufolge eher eine Steigerung der Kochsalzkonzentration des Urins hätte erwartet werden können.

Umso frappanter sind die Ergebnisse, die die Untersuchung des die Diurese begleitenden Blutspiegels ergab: während der eigentlichen Diurese trat stets eine deutliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins ein, die umso eindrucksvoller wirken mußte, als wir nach der die Theocin-Injektion begleitenden Infusion physiologischer Kochsalzlösung eher eine leichte Steigerung der Kochsalzkonzentration des Blutes erwarten mußten. Während des der Diurese folgenden oligurischen Stadiums stellte sich alsdann die Kochzalzkonzentration des Blutes wieder langsam auf ihr normales Niveau ein.

Im übrigen war die Diurese stets von einer, teilweise außerordentlich deutlichen Eindickung des Blutes begleitet: wir konnten aber auch feststellen, daß die Veränderungen der Wasser- und Kochsalzkonzentration des Blutes, die wir beobachten konnten, auf die Wirkung des Diureticums zurückgeführt werden mußten, nicht etwa auf Stoffwechselvorgänge, die von der Darreichung der 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung abhängig wären, — denn wir konnten sie, und zwar in unmittelbarem Anschluß an die Theocindarreichnug, auch feststellen, wenn wir die Einflösung der physiologischen Kochsalzlösung und die Theophyllininjektion voneinander trennten.

## VII.

Um nun aber auch einen Einfluß auszuschalten, den vielleicht die aliphatische Komponente des Theoc. natr. acet. auf den Gewebsaustausch haben könne, — sowie um die einzelnen Purinkörper untereinander bezüglich derartiger Blutwirkungen vergleichen zu können, unternahmen wir noch Versuche, in denen Theocinum purum, resp. Coffeinum purum als Diureticum verwandt wurde.

### Versuch 9.

Weibliches Kaninchen, 1420 gr schwer.
Täglich gewöhnliche Krautkost ad libitum.
Im Diureseversuch am 25. X. 9U morgens 0,2 gr Theoc. purum subcutan.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 20. X. 16 8U | 1420 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 21. X. 8U | 1420 | 360 cm³ | 1008 | 0,59 | 0,8496 | 0,2360 | 5,77 | 0,4095 | |
| „ 9U | — | — | — | — | — | — | 5,55 | 0,4530 | |
| „ 11U | — | 35 cm³ | 1007 | 0,53 | 0,0144 | 0,1910 | 5,50 | 0,4720 | |
| „ 1U | — | — | — | — | — | — | 5,79 | 0,4648 | |
| „ 3U | — | 88 cm³ | 1008 | 0,57 | 0,3377 | 0,8838 | — | 0,4743 | |
| „ 5U | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 22. X. 8U | — | 225 cm³ | 1015 | 0,81 | 0,7085 | 0,3149 | 5,74 | 0,4381 | |
| 23. X. 8U | — | 125 cm³ | 1013 | 1,03 | 0,2257 | 0,1806 | 5,74 | 0,4777 | |
| 24. X. 8U | — | 435 „ | 1013 | — | — | — | — | — | |
| 25. X. 9U | 1450 | 390 „ | 1011 | 0,83 | 1,0311 | 0,2644 | 6,03 | 0,4671 | 0,2 gr Theoc. pur. peror. |
| „ 10U | 1390 | 53 „ | 1006 | 0,49 | 0,1375 | 0,2972 | 6,18 | **0,4459** | |
| „ 12U | 1370 | — | — | — | — | — | 6,24 | **0,4282** | |
| „ 3U | 1320 | 32 cm³ | — | 0,83 | 0,1617 | 0,5053 | 6,24 | **0,4507** | Theoc.-Versuch |
| „ 6U | 1270 | 32 „ | — | 0,67 | 0,1380 | 0,4315 | 6,12 | 0,4852 | |
| 26. X. 9U | 1230 | 25 „ | — | 1,15 | 0,1121 | 0,4402 | 6,12 | 0,4998 | |
| 27. X. 9U | — | 190 „ | 1014 | 0,86 | 0,1590 | 0,0837 | 5,98 | 0,4702 | |

## Versuch 10.

Weibliches Kaninchen, 1500 gr schwer.

Täglich 100 ccm physiol. NaCl-lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm physiol, NaCl-lösung. Dazu morgens 9 U 0,05 Coffein purum subcutan. Kein Hafer.

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | Urin: spec. Gew. | Urin: △ | Urin: Kochsalz in Gramm | Urin: Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. X. 16 9 U | 1500 | 140 cm³ | 1011 | 0,83 | 0,4459 | 0,3185 | — | 0,5105 | |
| 5. X. 9 U | 1530 | 82 „ | 1022 | 1,21 | 0,6231 | 0,7599 | 5,24 | 0,5435 | |
| 6. X. 9 U | 1620 | 95 „ | 1015 | 1,09 | 0,9195 | 0,9679 | 5,46 | 0,5505 | 0,05 gr Coff. pur. subcut. |
| „ 10 U | 1530 | 97 „ | 1007 | 0,73 | 0 4530 | 0,4722 | 5,57 | **0,5181** | |
| „ 12 U | 1510 | 14 „ | 1015 | 1,37 | 0,1628 | 1,1449 | 5,90 | 0,5587 | Koffeinversuch |
| „ 2 U | 1510 | — „ | — | — | — | — | 5,57 | 0,5400 | |
| „ 4 U | 1500 | 12 „ | — | 1,98 | 0,1416 | 1,1800 | 5,70 | 0,5480 | |
| 7. X. 9 U | 1450 | 25 „ | 1033 | 1,57 | 0,1633 | 0,6534 | 5,48 | 0,5416 | |
| | | 148 cm³ | | | 0,9257 | | | | |

## Versuch 11.

Weibliches Kaninchen, 1200 gr schwer.

Morgens 100 ccm physiol. 0,862%iger NaCl-lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,862%igen NaCl-lösung. Kein Hafer. Dazu morgens 9U subcutan 0,05 gr Coffein purum (in 10 ccm aqu. dest.)

| Datum | Körpergewicht gr | Urin: Menge | Urin: spec. Gew. | Urin: △ | Urin: Kochsalz in Gramm | Urin: Kochsalz in Prozent | Blutserum: Eiweißgehalt | Blutserum: Kochsalzgehalt | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. X. 16 9 U | 1200 | 200 cm³ | 1010 | 0,67 | 0,5822 | 0,2911 | — | 0,5007 | |
| 5. X. 9 U | 1250 | 63 „ | 1023 | 1,27 | 0,3386 | 0,5376 | 6,09 | 0,4955 | |
| 6. X. 9 U | 1370 | 70 „ | 1022 | 1,36 | 0,7854 | 1,1220 | 6,07 | 0,5408 | 0,05 gr Coff. pur. subcut. |
| „ 10 U | 1300 | 75 „ | 1005 | 0,51 | 0,3542 | 0,4722 | 6,50 | **0,5038** | |
| „ 12 U | 1250 | 53 „ | 1003 | 0,83 | 0,4081 | 0,7701 | 6,70 | **0,5288** | Koffeinversuch |
| „ 14 U | 1250 | — „ | — | — | — | — | 5,90 | **0,5573** | |
| „ 16 U | 1230 | 7 „ | — | 1,76 | 0,0827 | 1,1819 | 6,44 | 0,5625 | |
| 7. X. 9 U | 1170 | 47 „ | 1012 | 0,97 | 0,3055 | 0,6500 | 6,33 | 0,5200 | |
| | | 181 cm³ | | | 1,0505 | | | | |

Auch hier konnten wir die Veränderungen des Bilanzstoffwechsels und des intermediären Stoffwechsels konstatieren, die bei Anwendung von Theoc. natr. acet. aufgefallen waren:

Im Gesamthaushalt eine einige Stunden dauernde z. T. hochgradige Diurese, der in unmittelbarem Anschluß eine Oligurie folgt. Während der Diurese im allgemeinen eine Verminderung in der Ausfuhr der festen Harnbestandteile.

Ferner im Gewebsaustausch während der Diurese eine deutliche Eindickung des Blutes und eine die Verminderung des Wassergehalts des Blutes noch überschreitende, teilweise außerordentlich erhebliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes.

## VIII.

Es blieb uns noch übrig, die Theocinversuche auch auf Menschen auszudehnen.

Dabei wurde nur Theoc. natr. acet. als Diureticum angewandt.

### Versuch 12.

Patient E . . . . . Neurasthenie.
Ab 29. XII. 10 gr NaCl zu gewöhnlicher Kost.
Am 2. I. Theocintag; morgens 6 U 0,3 gr Theoc. natr. acet.

| Datum | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 29. XII. 16 | — | — | — | — | — | 7,97 | 0,6644 | |
| 30. XII. | — | — | — | — | — | 7,84 | 0,6387 | |
| 31. XII. 7 U | 900 cm³ | 1019 | 1,76 | — | 0,7254 | — | 0,6515 | |
| 1. I. 17 6 U | 400 „ | 1012 | 2,80 | — | 0,2626 | — | — | |
| „ 7 U | — | — | — | — | — | 7,54 | 0,6641 | |
| „ 9 U | — | — | — | — | — | 8,04 | 0,6657 | |
| „ 10 U | — | — | — | — | — | 7,67 | 0,6633 | |
| „ 12 U | 100 cm³ | 1012 | 1,12 | — | 0,3861 | — | — | |
| „ 13 U | — | — | — | — | — | 7,52 | 0,6225 | |
| „ 15 U | — | — | — | — | — | 7,45 | 0,6202 | |
| „ 17 U | 150 cm³ | 1019 | 2,20 | — | 0,7254 | 7,52 | 0,6338 | |
| „ 19 U | 200 „ | 1014 | 1,20 | — | 0,6031 | — | 0,6487 | |
| 2. I. 7 U | — | — | — | — | — | 7,35 | 0,6227 | 0,3 gr Theoc. natr. acet. |
| „ 8 U | 200 „ | 1025 | 1,96 | — | 1,4274 | — | — | |
| | 1050 cm³ | | | | | | | |
| „ 9 U | — | — | — | — | — | **8,32** | **0,6070** | |
| „ 11 U | — | — | — | — | — | **8,56** | **0,5909** | Theocintag. |
| „ 13 U | 350 cm³ | 1005 | 1,10 | — | 0,7956 | **8,43** | **0,5980** | |
| „ 15 U | 500 „ | 1006 | 0,80 | — | 0,4446 | **8,32** | **0,5978** | |
| „ 17 U | — | — | — | — | — | — | — | |
| „ 23 U | 900 „ | 1008 | 0,62 | — | 0,4914 | — | — | |
| 3. I. 7 U | 650 „ | 1021 | 1,60 | — | 0,4095 | — | — | |
| | 2400 cm³ | | | | | | | |

## Versuch 13.

Patient K . . . . . Myelitis luctica.
Ab 16. II. 7 U gr NaCl zu gewöhnlicher Kost.
Am 19. II. Theocintag; morgens 6 U 0,3 gr Theoc. natr. acet.

| Datum | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 16. II. 17 7 U | — cm³ | — | — | — | — | 7,95 | 0,6211 | |
| „ 19 U | 1200 „ | 1019 | 1,69 | 9,236 | 1,603 | — | — | |
| 17. II. 7 U | 400 „ | 1024 | 1,97 | 8,376 | 2,094 | 6,70 | 0,6591 | |
| | | | | 17,612 | | | | |
| „ 19 U | 1200 „ | 1008 | 1,20 | 13,080 | 1,09 | — | — | |
| 18. II. 7 U | 1300 „ | 1016 | 1,30 | 4,470 | 1,49 | 6,98 | 0,6655 | |
| | | | | 17,550 | | | | |
| „ 10 U | — „ | — | — | — | — | 7,74 | 0,6446 | |
| „ 13 U | — „ | — | — | — | — | 7,92 | 0,6181 | |
| „ 15 U | — „ | — | — | — | — | 7,50 | 0,6402 | |
| „ 19 U | 900 „ | 1014 | 1,20 | 10,350 | 1,15 | — | — | |
| 19. II. 7 U | 200 „ | 1027 | 1,82 | 2,380 | 1,194 | 8,69 | 0,6440 | 0,3 gr Theoc. natr. acet. |
| | | | | 12,730 | | | | |
| „ 10 U | — „ | — | — | — | — | 8,92 | 0,5675 | |
| „ 13 U | — „ | — | — | — | — | 7,97 | 0,5603 | |
| „ 15 U | — „ | — | — | — | — | 7,32 | 0,5621 | |
| „ 19 U | 1800 „ | 1007 | 1,02 | 19,62 | 1,04 | — | — | |
| 20. II. 7 U | 100 „ | 1023 | 1,56 | 1,19 | 1,194 | — | — | |
| | | | | 20,81 | | | | |
| „ 19 U | 350 „ | 1018 | 1,45 | 2,70 | 0,772 | 7,39 | 0,6293 | |

Auch in den am Menschen vorgenommenen Versuchen fanden wir die vom Tierversuch her gewohnten Resultate wieder. Auch hier fanden wir nach Theophyllin-Darreichung eine deutliche Steigerung der Diurese. Wir mußten aber konstatieren, daß die Verminderung der Kochsalzausscheidung, die im Tierversuch die Diurese im Allgemeinen mit ziemlicher Regelmäßig-

keit begleitete, sich hier innerhalb leidlicher Schwankungen hielt, wohl aus dem Grunde, daß die Urinausscheidung hier überhaupt genauer zeitlicher Abgrenzung und exakter Messung in verhältnismäßig geringem Maße zugängig war.

Dafür traten in den am Menschen unternommenen Versuchen die Veränderungen des Blutspiegels, d. h. eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch über das absolute Maß hinausgehende, prozentuale Verminderung der Kochsalzkonzentration mit allergrößter, eindrucksvollster Deutlichkeit auf.

## IX.

Mit Rücksicht auf die besondere Bedeutung des Theophyllinversuchs beim Diabetes-insipidus-Kranken wurden nun noch ein Versuch an einem solchen Patienten vorgenommen, dessen Ergebnis gesondert besprochen sei:

### Versuch 14.

Patiene M . . . . . (Diabetes insipidus).

| Datum | Urin | | | | | Blutserum | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge | spec. Gew. | △ | Kochsalz in Gramm | Kochsalz in Prozent | Eiweißgehalt | Kochsalzgehalt | |
| 9. II. 17 | 5500 cm³ | 1003 | 0,44 | 20,38 | 0,37 | 6,88 | 0,592 | Vortag |
| 10. II. 17 | 6550 „ | 1006 | 0,48 | 34,71 | 0,53 | 7,14<br>8,67<br>8,56 | 0,592<br>**0,574**<br>**0,566** | + 3 × 0,3 gr. Theoc. |
| 11. II. 17 | 2800 „ | 1005 | 0,62 | 12,10 | 0,45 | 7,89 | **0,556** | Nachtag. |
| 12. II. 17 | — | — | — | — | | 6,92 | 0,591 | |

In diesem letzten Versuch machte sich im Bilanzstoffwechsel die anurisierende Wirkung mehrfacher Theophyllineinverleibung mit eminenter Deutlichkeit geltend.

Im intermediären Stoffwechsel traten mit eben solcher Deutlichkeit die für den Theophyllinversuch charakteristischen Veränderungen auf: eine hochgradige Eindickung des Blutes und eine hochgradige Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, die im Ganzen um 17 % abfiel.

X.

Daraufhin blieb uns noch die letzte und, wie uns schien, bedeutungsvollste Teilaufgabe unserer Untersuchungen übrig: Theophyllininjektionen an nierenlosen Tieren vorzunehmen, d. h. jene charakteristischen Veränderungen des Blutspiegels, die wir im Theocinversuch mit größter Regelmäßigkeit beobachten konnten, und die wir sowohl als den primären Ausdruck einer Blutwirkung der Purinkörper, wie als die sekundäre Folge der Purinkörperdiurese betrachten konnten, auf die Unmittelbarkeit ihrer Genese zu prüfen.

## Versuche an nierenlosen Tieren.

### Versuch 15.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung 50 ccm physiol. NaCl-lösung peroral verabreicht. (Kontrolltier).

| Datum | Körpergewicht | Blut | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl | |
| 3. IV. 17 7 U | — | — | 0,5665 | entniert um 7 U abends. |
| „ 8 U | — | — | 0,5830 | |
| „ 10 U | — | — | 0,6090 | |

### Versuch 16.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm aqu. dest. (Kontrolltier).

| Datum | Körpergewicht | Blut | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl | |
| 11. IV. 17 12 U | 1545 | 6,03 | 0,555 | um 12 U entniert. |
| „ 1 U | 1540 | 5,77 | 0,559 | |
| „ 3 U | 1515 | 5,75 | 0,579 | |
| „ 5 U | 1512 | 5,66 | 0,533 | |
| „ 7 U | 1510 | 5,60 | 0,561 | |

## Versuch 17.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiol. NaCl-lösung und 0,3 ccm Theoc. purum.

| Datum | Körper-gewicht | Blut | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl | |
| 3. IV. 16 $7^{30}$ U | — | — | 0,554 | |
| „ $8^{30}$ U | — | — | **0,528** | entniert $7^{30}$ U. |
| „ $10^{30}$ U | — | — | **0,520** | |

## Versuch 18.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm aqu. dest. und 0,3 ccm Theoc. purum.

| Datum | Körper-gewicht | Blut | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl | |
| 11. IV. 17 $12^{30}$ U | 1539 | 5,66 | 0,5950 | um $12^{30}$ U entniert. |
| „ $1^{30}$ U | 1539 | **6,03** | **0,5855** | |
| „ $3^{30}$ U | 1520 | 5,71 | **0,5805** | |
| „ $5^{30}$ U | 1510 | 5,60 | **0,5900** | |
| „ 8 U | 1500 | 5,60 | **0,5872** | |

## Versuch 19.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm phisiol. NaCl-lösung und 0,3 Theoc. natr. acet.

| Datum | Körper-gewicht | Blut | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl | |
| 16. IV. 17 12 U | 1580 | 4,81 | 0,555 | entniert um 12 U. |
| „ 1 U | 1550 | **5,52** | **0,5255** | |
| „ 3 U | 1530 | **5,29** | **0,531** | |
| „ 5 U | 1525 | 4,55 | 0,555 | |
| „ 7 U | 1505 | 4,44 | 0,558 | |

## Versuch 20.

Kaninchen entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiol. NaCl-lösung und 0,3 Theoc. natr. acet.

| Datum | Körper-gewicht | Blut | |
|---|---|---|---|
| | | Serum Eiweiß | Serum NaCl |
| 17. IV. 17 12 U | 1670 | 5,40 | 0,573 |
| „ 1 U | 1635 | **6,25** | **0,535** |
| „ 3 U | 1600 | **5,92** | **0,562** |
| „ 5 U | 1595 | 5,29 | 0,569 |
| „ 7 U | 1585 | 5,12 | 0,574 |

Das Resultat dieser Untersuchungen ergab demnach einen eminent eigenartigen, recht deutlichen und regelmäßigen Befund.

Während in sämtlichen Versuchen, die an nierenlosen, nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren vorgenommen wurden, also in den beiden ersten Versuchen dieser Versuchsreihe, die Kochsalzkonzentration des Blutes, nach Vornahme der Nephrektomie eine deutliche Steigerung verzeichnete, sank sie in den mit Theophyllin-Injektionen behandelten nephrektomierten Tieren mit ebensolcher Deutlichkeit ab, — blieb während der Zeitdauer, während derer eine unmittelbare Theophyllinwirkung angenommen werden konnte, auf gleichmäßigem Tiefstand, — um sich offenbar nach Resorption des Theophyllin zu ihrem Ausgangspunkt langsam zu erheben.

Ebenso verhielt sich der Wassergehalt des Blutes: bei den nephrektomierten, aber nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren machte sich infolge der mit der Nephrektomie verbundenen Wasserdarreichung eine Hydrämisierung des Blutes geltend. Bei den nephrektomierten, aber gleichzeitig mit Theophyllin behandelten Tieren trat nicht nur keine Steigerung, sondern sogar, und zwar nur in unmittelbarem, äußerst charakteristischem Anschluß an die Theophyllinwirkung eine erhebliche Eindickung des Blutes auf.

## XI.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche lassen sich demnach in toto zu folgenden Schlüssen über die Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch bezw. über Auslösung und Ablauf der Theophyllin-Diurese zusammenfassen, — Schlüsse, die, wie alle derartigen Allgemeinschlüsse, cum grano salis zu verstehen, nicht als für jedes Experiment bindend anzusehen sind:

Jede Theophyllindiurese zerfällt gleichsam in zwei zeitlich aufeinander folgende Teile: zunächst tritt als eigentliche Diurese ein polyurisches Stadium ein, während dessen die Harnmenge hochgradig gesteigert ist; alsdann folgt ein oligurisches Stadium, in dem die Harnausscheidung unter ihr normales Maß verringert wird.

Der Kochsalzstoffwechsel zeigt dabei folgende, charakteristische Alterationen: während des polyurischen Stadiums, alias während der eigentlichen Theophyllindiurese kommt es mit größter Regelmäßigkeit und größter Deutlichkeit zu einer Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, der im Allgemeinen auch eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins entspricht.

Während des oligurischen Stadiums, alias im Anschluß an die Theophyllindiurese geht die Kochsalzkonzentration des Urins und die Kochsalzkonzentration des Blutes langsam auf ihr Normalmaß zurück, — der Kochsalzgehalt des Urins sogar noch vielfach darüber hinaus.

Der Wassergehalt des Blutes zeigt während des diuretischen Stadiums, d. h. im Stadium der Wasserausschwemmung durchweg eine hochgradige Verminderung, um sich im oligurischen Stadium, d. h. in der Zeit, da der Organismus Wasser wiederum einspart, langsam auf sein normales Niveau zu heben.

Aber noch eine weitere und wichtigere Tatsache haben die vorliegenden Experimente mit Regelmäßigkeit und Sicherheit ergeben:

Ebenso wie am normalen Tiere tritt am nierenlosen Tiere nach Darreichung von Theophyllin eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch darüber hinausgehende Verminderung des Kochsalzgehaltes des Blutes ein.

## XII.

Wir fragen uns nunmehr:

Welche Bedeutung haben diese Ergebnisse, die innerhalb der vorliegenden Versuche einerseits bezüglich des Gesamthaushalts, d. h. der Harnausscheidung, andererseits bezüglich des Gewebsaustauschs, d. h. des die Harnausscheidung begleitenden Blutspiegels gewonnen wurden?

Bezüglich des Gesamthaushalts konnten wir feststellen, daß jede Purinkörper-Diurese in zwei aufeinanderfolgende Stadien zerfällt: in ein polyurisches Anfangsstadium und in ein oligurisches Spätstadium.

Diese Tatsache scheint uns in vollem Einklang zu stehen mit jener anderen von Barcroft und Straub, Loewi, Schlayer beobachteten Tatsache, derzufolge vermehrte Koffeininjektionen eine Anurie erzeugen. Es scheint uns, daß sich die von uns aufgedeckte Regelmäßigkeit zu der schon bisher bekannten Tatsache gleichsam verhält, wie der Positiv zum Komparativ, wie ein einfacher Reiz zu einer Summation von Reizen, d. h. es scheint uns möglich zu sein, daß, wenn einmalige Injektionen eine Oligurie bedingen, mehrmalige Injektionen eine Anurie erzwingen werden.

Bezüglich des intermediären Stoffwechsels stellten wir fest, daß dem Theophyllin eine direkte Wirkung auf den Gewebsaustausch zukommt, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts und einer noch über das absolute Maß hinausgehenden prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes dokumentiert.

Es erhebt sich nunmehr für uns die Frage:

Zu welcher Korrektur und Erweiterung unserer theoretischen Anschauungen von der Auslösung und vom Ablauf der Purinkörper-Diurese können uns derartige neue Kenntnisse berechtigen?

Zunächst stellen wir uns die Frage: kann diese Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch als die Basis der Purinkörper-Diurese angesehen werden?

Diese Frage kann bejaht werden; denn wir sind nach unseren Versuchen durchaus nicht mehr genötigt, die Eindickung des Blutes, die wir am Normaltiere und am Menschen nach Darreichung sämtlicher Purinkörper gefunden haben, als sekundären Folgezustand der Diurese anzusehen.

Dasselbe gilt von der Einwirkung des Theophyllins auf die Kochsalzausscheidung; auch ohne spezifische Nierenzellenarbeit kommt sie zustande, wenn sie auch alsdann in die Gewebe hinein statt hat.

Andererseits aber ist die Annahme einer spezifisch renalen Wirkung der Purinkörper auf Grund der vorliegenden Versuche durchaus nicht mit Sicherheit abzustreiten, d. h. wir können in der Eindickung des Blutes, die die Wirkung sämtlicher Purinkörper begleitet, nicht nur ein primäres Moment, sondern auch gleichzeitig eine sekundäre Folge der renalen Wasserausscheidung sehen, und könnten alsdann annehmen, daß bei der Auslösung der Purinkörper-Diurese sich Blutwirkung und Nierenwirkung kombinieren.

Damit gelangen wir aber schon zu der zweiten Frage, die sich bei Durchsicht der vorliegenden Versuche aufdrängt: Ist die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch überhaupt an der Auslösung der Purinkörper-Diurese beteiligt?

Diese Frage kann unbedingt bejaht werden; denn wir müssen annehmen, daß nach Darreichung von Purinkörpern nicht nur bei nierenlosen Tieren, sondern auch beim Normaltiere Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe ausströmen und wir müssen weiterhin annehmen, daß eine derartige Ausschwemmung von Wasser und Kochsalz nicht nur im pararenalen, sondern auch im renalen Gefäßsystem vor sich geht. Gerade darin liegt eines der wesentlichsten Charakteristika, durch die sich die Purin-Diurese von der gewöhnlichen Diurese unterscheidet:

Bei der Wasserdiurese findet ein Zustrom aus den Geweben nach dem Blut statt — cf. Veil, Regnier —; bei der Theocin-Diurese dagegen ein Ausströmen aus dem Blute.

So erklärt sich ganz von selbst die Tatsache des der Polyurie folgenden oligurischen bezw. anurischen Stadiums.

Dieser Gedankengang erhält übrigens innerhalb der vorliegenden Versuche selbst eine vortreffliche Illustration in der Tatsache, daß gerade in denjenigen Versuchen, in denen die Erniedrigung der Kochsalzkonzentration des Blutes sehr deutlich war, auch die Oligurie am stärksten hervortrat, z. B. in den Versuchen 7, 8, 9, 10 und 13, 14.

## XIII.

Gleichsam anhangsweise möge nun noch eine weitere Frage erörtert werden: die Frage nach der Erklärung der eigentümlichen Sonderstellung, die innerhalb der vorliegenden Versuche das Coff. natr. benz. unter den Purinkörpern einnahm.

Wir sahen, daß nach Injektion von Coff. pur. und Theoc. pur., also nach Darreichung von reinen Purinkörpern sich eine Kochsalzverarmung des Blutes einstellte; wir sahen dieselbe Blutwirkung nach Darreichung von Theoc. natr. acet., also eines aliphatischen Purindoppelsalzes auftreten, vermißten sie aber in jenen Versuchen, in denen Coff. natr. benz., d. h. ein aromatisches Doppelsalz des Koffeins als Diureticum gegeben wurde.

Dabei konnten wir feststellen, daß nach Darreichung von Coff. natr. benz. wohl, wie in allen übrigen Versuchen eine Verarmung des Blutes an Wasser eintrat, nicht aber, wie sonst, eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes.

Dies Versuchsergebnis scheint uns mit außerordentlicher Deutlichkeit zu beweisen, daß die Kochsalzverarmung des Blutes und die Verminderung des Wassergehalts des Blutes zwei isolierte und voneinander unabhängige, auf der Wirksamkeit verschiedener Regulationsmechanismen beruhende Vorgänge sind; d. h. daß das Wasser, wenn es unter der Einwirkung von Purinkörpern die Blutbahn verläßt, nicht schlechthin vom Kochsalz mitgerissen wird, wie z. B. bei einer nach Injektion konzentrierter Kochsalzlösung einsetzenden Bewegung der Gewebsflüssigkeiten, sondern daß in der Purinkörperdiurese einerseits das Wasser und andererseits das Kochsalz selbständig die Blutbahn verlassen.

## XIV.

Schließlich wollen wir der letzten Überlegung nahe treten, die sich aus der Durchsicht der vorliegenden Versuche und aus der Verfolgung der an die vorliegenden Versuche geknüpften theoretischen Betrachtungen ergeben mag: der Frage nach dem „Angriffspunkt", an dem das Theophyllin seine Wirkung entfaltet, wenn es die Kochsalzkonzentration des Blutes vermindert.

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir gleichsam als Voraussetzung zunächst feststellen, daß die Alterationen des Blutspiegels, die durch Theophyllin ausgelöst werden, nicht etwa auf einer Störung der Permeabilität der Blutzellen, — wie sie z. B. Snapper aufdecken konnte, — beruhen können; einfach deshalb nicht, weil wir dieselben Alterationen der Konzentration des Blutes auch fanden, wenn wir nicht nur den Kochsalzgehalt des Serums, sondern auch den Kochsalzgehalt des Gesamtblutes analysierten. Sodaß wir gezwungen sind, die Änderungen des Blutspiegels auf Alterationen zurückzuführen, die sich nach Darreichung von Purinkörpern in der Permeabilität resp. der Resorptionsfähigkeit der Gefäßwandzellen, überhaupt der die Blutbahn umgebenden Gewebe einstellen müssen.

Nunmehr können wir uns die Frage stellen: wie werden die Gefäßwandzellen vom Theophyllin angegriffen?

Zwecks Beantwortung einer solchen Frage werden wir wohl zunächst an eine direkte Beeinflussung der das strömende Blut begrenzenden Gewebe eben vom strömenden Blute aus, gleichsam an eine Wirkung per contiguitatem denken.

Wenn wir aber bedenken, daß bereits für eine andere „osmotische Substanz" des Blutes, nämlich für den Blutzucker, eine Alteration der Vorgänge des Gewebsaustauschs, an denen er teilnimmt, und zwar eine zentralnervöse Alteration nachgewiesen ist, so werden wir uns auch des Gedankens nicht erwehren können, daß auch die Purinkörper die Alterationen der Kochsalzkonzentration und des Wassergehalts auf dem Wege zentraler Reize auslösen.

Im Übrigen haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß die Diurese nicht nur durch die Drüsen mit innerer Sekretion, d. i. durch Hormone, — z. B. durch die Epithelkörperchen (Ott und Scott), durch die Hypophyse, durch die Schilddrüse (Eppinger),

sondern auch durch fermentartige Substanzen, die im Magendarmtractus vorhanden sind (Cow), beeinflußt werden kann, — in ähnlichem Maße, wie z. B. der Zuckerhaushalt und die Zuckerausscheidung durch die Funktion der Pankreas beeinflußt wird. Es bestehen also, wie für den Zucker-, so auch für den Wasser- und Kochsalzhaushalt Regulationsmechanismen zentraler oder peripherer Natur; und nach den vorliegenden Untersuchungen kann man wohl annehmen, daß die Purinkörper auf derartige Regulationsmechanismen einwirken.

## XVI.

Wir können schließlich die Ergebnisse unserer Arbeit im Folgenden zusammenfassen:

Das Theophyllin besitzt eine Wirkung auf den Gewebsaustausch, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts des Blutes und in einer noch darüber hinausgehenden, prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes ausdrückt.

Durch eine derartige Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch läßt sich eine Tatsache aufs Einfachste erklären, die bisher einer einfachen Erklärung unzugänglich war: die Tatsache, daß in der Theophyllindiurese, überhaupt in der Purinkörperdiurese dem ausgesprochen polyurischen Anfangsstadium ein ausgesprochen oligurisches Spätstadium folgt, resp. daß vermehrte Purinkörper-Injektionen die Diurese hemmen, sogar zum Stillstand bringen.

# Literatur.

(Ich begnüge mich hier damit, die unmittelbar im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehende Literatur anzuführen, zumal ausführliche Zusammenstellungen der Literatur in letzter Zeit mehrfach erschienen sind.)

Bronner: Diss. Straßburg 1886.
Cow: Einige Studien über Diurese. Archiv für exp. Pathol. u. Pharm. 1912.
Eppinger: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems. 1917.
Gaisböck: Archiv für exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1911.
Gottlieb und Magnus: Archiv für exp. Pathol. u. Pharmakologie, Bd. 45.
Grünwald: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie, Bd. 60.
Hirokawa: Hofmeisters Beiträge Bd. 11.
Loewi: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1902.
Loewi und Fletscher: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905.
H. Meyer und R. Gottlieb: Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie.
E. Meyer: Über den gegenwärtigen Stand der Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Halle a. S. 1914.
Oeser: Diss. Heidelberg 1917.
Ott und Scott: American Journal of Medecine. 1910 (zitiert nach Cow.)
Regnier: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1916.
Rost: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie 1896.
Schmiedeberg: Lehrbuch der Pharmakologie.
Schlayer: Deutsches Arch. f. klinische Medizin, Bd. 111.
v. Schröder: Arch. f. exper. Path. u. Pharmakologie 1887.
Snapper I: Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 111.
Snapper II: Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 111.
v. Sobieranski: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 35.
Spiro und Hellin: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 48.
Spiro und Vogt: Ergebnisse der Physiologie. Bd. 1.
Veil: Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 119.
Weber: Deutsche med. Wochenschrift, 1916.

## Lebenslauf.

Verfasser der vorliegenden Arbeit: „Über die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch", Paul Spiro, wurde am 15. Oktober 1892 in Leipzig als Sohn des Universitätsprofessors Karl Spiro geboren.

Er erhielt seine Schulbildung am Protestantischen Gymnasium zu Straßburg i. Els., das er im Juli 1910 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Während des Wintersemesters 1910/11 lag er zunächst allgemein-wissenschaftlichen Studien innerhalb verschiedener Fakultäten ob, indem er die Vorlesungen der Herren Professoren von Calker, Jung, Laband, von Thur, Küchler, Jaensch, Ranke hörte. Im Sommersemester 1911 wurde er in der medizinischen Fakultät der Universität Straßburg inscribiert, hörte die Vorlesungen der Herren Professoren Braun, Ewald, Goette, Hofmeister, Jost, Schwalbe, Thiele, Spiro, Hannig, Weidenreich, Fuchs, Pfersdorff und bestand ebenda im Juli 1913 die ärztliche Vorprüfung. Im Winter 1913/14 studierte er in München, im Sommersemester 1914 wiederum in Straßburg. Zu Beginn des Krieges trat er beim Fußartillerieregiment 14 als Kriegsfreiwilliger ein, wurde im September 1914 zum Feldunterarzt befördert und rückte Ende September 1914 ins Feld. Daselbst war er zuerst bei der Kriegslazarettabteilung 15. A. K., dann bei einem Feldlazarett der 14. Res.-Division, schließlich beim Res.-Inf.-Regt. 16 als Feldunterarzt tätig, bis er im Mai 1916 nach mehrmonatlichem Lazarettaufenthalt in Dessau und Mülheim krankheitshalber nach Straßburg zurückkam.

Hier arbeitete er zunächst im Festungslazarett 8, dann am Pathologischen Institut der Universität Straßburg, und erhielt die Gelegenheit zur Fortsetzung seiner Studien, die er, nachdem er im November 1916 zum Assistenten des Pathologischen Instituts ernannt und im Dezember 1916 zum Feldhilfsarzt befördert worden war, am 24. Mai 1917 durch die ärztliche Staatsprüfung abschloß. Er erhielt sofort darnach die Approbation.

Während seiner klinischen Semester waren seine Lehrer in München die Herren Professoren von Angerer, Kraepelin, von Müller, Grashey, May, Edens, Gudden, Freytag, Isserlin, in Straßburg die Herren Professoren Chiari, Fehling, Hertel, Hofmeister, Meyer, Madelung, Salge, Uhlenhuth, Bayer, Arndt, Cahn, Kuhn, Ledderhose, Manasse, Weidenreich, Gruber, Pfersdorff, Schickele, Veil, Wieland.